

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-100225

(43)Date of publication of application : 15.04.1997

(51)Int.Cl.

A61K 7/48  
A61K 7/00

(21)Application number : 07-279777

(71)Applicant : NOEVIR CO LTD

(22)Date of filing : 02.10.1995

(72)Inventor : SHIOGAI YOSHIKI

## (54) SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin preparation for external use having water-retaining property and emollient effect, effective for improving chapped skin and exhibiting high stability and safety.

SOLUTION: This skin preparation contains 0.5-50wt.% of an oil consisting of a condensation product of a 6-10C dicarboxylic acid with an ester of diglycerol and a 16-18C branched monocarboxylic acid (e.g. isopalmitic acid). The condensation product can be produced by the esterification reaction of the hydroxyl groups of the diglycerol with the carboxyl groups of the 16-18C branched monocarboxylic acid and 6-10C dicarboxylic acid. Diglycerol isopalmitate sebacic acid condensate is an example of the condensation product. It has actions to assist emulsification and dispersion. The preparation is used in the form of oily agent, emulsion, cream, ointment or a cosmetic such as emollient oil, lotion or milky lotion.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.08.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 02.12.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2004-000259

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 05.01.2004

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

## [Claim(s)]

[Claim 1] Skin external preparations characterized by blending the oils which are the condensation products of the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10.

[Claim 2] Skin external preparations according to claim 1 with which the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain is characterized by being an iso palmitic acid or isostearic acid.

[Claim 3] Skin external preparations according to claim 1 or 2 with which the loadings of the oils which are the condensation products of the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 are characterized by being 0.5 % of the weight - 50.0 % of the weight.

[Claim 4] Skin external preparations according to claim 1 to 3 characterized by skin external preparations being the cosmetics for the skins.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] Water retention and the emollient effect of this invention are high, and it excels in a surface deterioration improvement effect, and is related with skin external preparations with high stability and skin safety. It is related with the skin external preparations which blend in more detail the oils which are the condensation products of the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10, and change.

[0002]

[Description of the Prior Art] the condition that the skin will be called so-called dry skin if the moisture content of a skin horny layer becomes 10% or less -- becoming -- a leather slot -- leather -- a hill becomes indefinite, it disappears further and a surface deterioration symptom is presented -- exfoliation of keratin is accepted. Therefore, in order to prevent desiccation of the skin, various moisturizers and emollient agents have been used.

[0003] As a moisturizer, water-soluble hygroscopic matter, such as mucopolysaccharides, such as polyhydric alcohol, such as a glycerol, propylene glycol, and a sorbitol, and hyaluronic acid, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, is used well, and fatty acid ester, such as fats and oils, such as yellow bees wax, a ceresin, spermaceti wax, vaseline, a liquid paraffin, and lanolin, lows, palmitic-acid isopropyl, and myristic-acid octyldodecyl, is used as an emollient agent. However, the water-soluble hygroscopic matter tends to be influenced of an environmental condition, the moisture of the skin is especially conversely sucked up under low humidity, and the condition of the skin might be worsened on the contrary. On the other hand, when an emollient agent was applied to the skin, it might be sticky, and skin obstructive was still too stronger and it might cause the parakeratosis.

[0004] It being safe and using the polycondensation object of polyhydric alcohol, polycarboxylic acid, and monocarboxylic acid as oils with high compatibility is proposed to the skin (JP,52-66637,A), and are still more stable. Then, as an oily basis with sufficient compatibility One sort or two sorts or more of a glycerol, trimethylol propane, pentaerythritol, a glycerol condensate, a sorbitol, and trimethylolethane, An esterification product with the fatty acid of carbon numbers 8-22, and the dibasic acid of the carbon numbers 12-22 of 1 / two to 4/5 time mol of said polyhydric alcohol, The cosmetics which blended the esterification product with diglycerol, the fatty acid of carbon numbers 8-22, and the long-chain dibasic acid of carbon numbers 12-20 are indicated (JP,61-7403,B, this 61- 7168). However, since these oils were esterification products with a long-chain dibasic acid, it was difficult to obtain as a gestalt of a liquefied oil with low viscosity, and it difficult to give desired description depending on the pharmaceutical form of cosmetics.

[0005] Moreover, development of the emollient agent which has a moderate keratin hydration is also considered, the ester which has water holding [, such as a castor oil system derivative, organic-acid system ester, and a cholesterol ester, ] is developed, and the fatty-acid-ester adipic-acid condensate of a glycerol is indicated further (fragrance journal (1) 90-98 (1995)).

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention person had water retention and an emollient effect under the above situations, and it is effective in the improvement of surface deterioration, and aimed at obtaining skin external preparations with still higher stability and safety.

[0007]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, water retention and the high external-preparations basis of an emollient effect were examined. Consequently, the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, A condensation product with the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 has the water retention and emollient nature which were excellent as oils, and is safe to the skin. Furthermore, it functioned also as emulsification and a distributed assistant, and the place which contributes to pharmaceutical preparation stability found out the large thing, and by making a basis contain this, a good result can be obtained and it came to solve this invention. In addition, it has already indicated about the cosmetics for lips which blended this with the water retention which this has paying attention to the lips protective effect about the oils which are the condensation products of the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 (JP,7-223925,A).

[0008] The condensation product of the ester of the diglycerol used as a basis by this invention and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 is acquired by making an esterification reaction perform between the hydroxyl group of diglycerol, and the carboxyl group which exists in the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10.

[0009] The diglycerol used here can carry out dehydration condensation of the glycerol, and various commercial diglycerols can be used for it. As monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, 14-methyl pentadecane acid (iso palmitic acid) or 16-methyl heptadecanoic acid (isostearic acid) is suitable. The dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 means an adipic acid, a pimelic acid, a suberic acid, an azelaic acid, and a sebacic acid. If a with a carbon number of five or less thing is used as dicarboxylic acid, it hydrolyzes and is easy, and it will be low-molecular-weight-ized and skin irritation will become high. Moreover, when the with a carbon numbers of 11 or more thing was used, and the viscosity nature of a final condensation product increases and it uses as an oily basis, it has a bad influence on the description and the feeling of use of external preparations.

[0010] Since the condensation product of the ester of diglycerol and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 is liquefied also in -5 degrees C, it can blend with the external-preparations basis of various gestalten as oils and it has water holding, good water retention is shown besides the outstanding emollient nature. Moreover, it functions also as emulsification and a distributed assistant and an emulsification stabilization effect is shown in distributed stabilization effects, such as other basis components and a formed element, and an emulsification basis. Into an external-preparations basis, one sort or two sorts or more are chosen and blended from said oils, and it is appropriate for loadings to consider as 0.5 % of the weight - about 50.0 % of the weight.

[0011]

[Function] The skin external preparations concerning this invention have the outstanding water retention and emollient nature with the above-mentioned property which the condensation product of the ester of the diglycerol blended as oils and the monocarboxylic acid of the carbon numbers 16-18 which have branched chain, and the dicarboxylic acid of carbon numbers 6-10 has, and stability and its safety are still higher.

[0012]

[Embodiment of the Invention] This invention can be offered with the gestalt of oils, an emulsion, a cream, ointment, etc. Moreover, it can provide also as cosmetics, such as emollient oil, a lotion, and a milky lotion.

[0013]

[Example] Furthermore, an example explains the description of this invention to a detail. The formula of an example is shown below.

[0014]

[Example 1] Emollient lotion (translucent micro emulsion)

(1) 1, 3-butylene glycol 4.0 (% of the weight)

(2) A glycerol 4.0(3) diglyceryl iso palmitic-acid ester 0.5 Sebacic-acid condensate (4) polyoxyethylene (20E.O.) sorbitan 1.6 Monostearin acid ester (5) ethanol 10.0 (6) methyl parahydroxybenzoate 0.1 (7) perfume 0.2 (8) purified water 79.6 process: (1), (2), and (8) are mixed, and it is made to dissolve in homogeneity. On the other hand, mix (3) - (7), it is made to dissolve in homogeneity, this is added to said aqueous phase, and it considers as a micro emulsion.

[0015]

[Example 2] Emollient milky lotion (O/W mold)

(1) Cetanol 1.0 (% of the weight)

(2) Yellow bees wax 0.5 (3) squalane 6.0(4) myristic-acid isopropyl 2.0(5) diglyceryl isostearic acid ester 2.0 Sebacic-acid condensate (6) ethanol 5.0 (7) glycerols 3.0 (8) 1, 3-butylene glycol 3.0(9) polyoxyethylene (20E.O.) sorbitan 1.0 Mono-oleate (10) glyceryl monostearin acid ester 1.0 (11) carboxyvinyl polymers (1-% of the weight water solution) 20.0 (12) potassium hydroxides 0.1 (13) methyl parahydroxybenzoate 0.1 (14) perfume 0.2 (15) purified water 55.1 process: (7) and (8) are added to (15), and it heats at 70 degrees C. (1) - (5), (9), (10), and (13) are mixed and heated, it adjusts to 70 degrees C, and, in addition to said aqueous phase, preliminary emulsification is performed. Subsequently, add (11), (12) is made to add and thicken after stirring, (6) in which (14) was dissolved at 50 degrees C after cooling is added, and it mixes to homogeneity.

[0016]

[Example 3] Emollient milky lotion (W/O mold)

(1) Micro crystallin wax 1.0 (% of the weight)

(2) Yellow bees wax 2.0(3) diglyceryl iso palmitic-acid ester 2.0 Azelaic-acid condensate (4) liquid paraffin 10.0(5) palmitic-acid isopropyl 10.0 (6) squalane 10.0(7) propylene-glycol 5.0(8) sorbitan sesquioleate 4.0(9) polyoxyethylene (20E.O.) sorbitan 1.0 Mono-oleate (10) methyl parahydroxybenzoate 0.1 (11) perfume 0.2 (12) purified water (7) is added to 54.7 process: (12) and it heats at 70 degrees C. (1) - (6) and (8) - (10) are mixed, and it dissolves, and heats at 70 degrees C. It cools, after adding gradually the aqueous phase prepared previously, performing preliminary emulsification and considering as homogeneity using a homomixer, stirring this oil phase, and (11) is added at 40 degrees C.

[0017]

[Example 4] Emulsion mold ointment (1) white vaseline 28.0 (% of the weight)

(2) Stearyl alcohol 15.0(3) diglyceryl isostearic acid ester 10.0 Azelaic-acid condensate (4) sodium lauryl sulfate 1.5 (5) indomethacins 1.0 (6) purified water 44.5 process: (1) In addition to (6) which mixed the oil phase component of - (5), dissolved, heated at 75 degrees C, and was heated at 75 degrees C, it emulsifies and cools.

[0018]

[Example 5] Cream (1) stearic acid for the skins 1.00 (% of the weight)

(2) Stearyl alcohol 4.00 (3) hydrogenated castor oil 7.00 (4) liquid paraffins 10.00(5) diglyceryl iso palmitic-acid ester 6.00 Suberic-acid condensate (6) glyceryl monostearin acid ester 3.00 (7) sorbitan sesquioleate 1.00 (8) bufexamac 5.00 (9) sodium hydroxides 0.05 (10) carboxyvinyl polymers (1-% of the weight water solution) 10.00 (11) methyl parahydroxybenzoate 0.10 (12) purified water 52.85 process: (1) The oil phase component of - (8) is mixed, and it dissolves, and heats at 75 degrees C. On the other hand, the aqueous-phase component of (9) - (12) is mixed, and it dissolves, and heats at 75 degrees C. It adds gradually to this, said oil phase component is emulsified to it, and it cools to it.

[0019]

[Example 6] Moisturization cream (1) stearic acid 3.00 (% of the weight)

(2) Glyceryl monostearin acid ester 3.00 (3) cetanols 2.00(4) diglyceryl isostearic acid ester 10.00 Suberic-acid condensate (5) liquid paraffin 2.00 (6) vaseline 2.00 (7) glycerols 15.00 (8) 1, 3-butylene glycol 3.00 (9) potassium hydroxides 0.25 (10) methyl parahydroxybenzoate 0.10 (11) perfume 0.20 (12) purified water 59.45 process: (1) The oil phase component of - (6) is mixed, and it heats and dissolves in 75 degrees C. On the other hand, (7) - (10) and the aqueous-phase component of (12) are mixed, and it heats and dissolves in 75 degrees C, after adding gradually to this and emulsifying said oil phase component to it, it cools, and (11) is added at 40 degrees C.

[0020]

[Example 7] Hand cream (1) cetanol 4.0 (% of the weight)

(2) Vaseline 2.0 (3) liquid paraffins 5.0(4) diglyceryl iso palmitic-acid ester 15.0 Pimelic-acid condensate (5) tocopherol acetate 0.2(6) polyoxyethylene (20E.O.) sorbitan 2.5 Monostearin acid ester (7) glyceryl monostearin acid ester 1.5 (8) glycerols 10.0 (9) dipotassium glycyrrhizinate 0.2 (10) methyl parahydroxybenzoate 0.1 (11) perfume 0.1 (12) purified water 59.4 process: (1) The oil phase component of - (7) is mixed, and it heats and dissolves in 75 degrees C. On the other hand, (8) - (10) and the aqueous-phase component of (12) are mixed, and it heats and dissolves in 75 degrees C, after adding gradually to this and emulsifying said oil phase component to it, it cools, and (11) is added at 40 degrees C.

[0021]

[Example 8] Emollient cream (W/O mold)

(1) Squalane 10.0 (% of the weight)

(2) Cetyl isooctane acid ester A 8.5(3) micro crystallin wax 1.0(4) diglyceryl isostearic acid ester 10.2 Pimelic-acid condensate (5) organic denaturation bentonite 1.3 (6) glycerols 6.0 (7) methyl parahydroxybenzoate 0.1 (8) perfume 0.2 (9) purified water 62.7 process: (1) - (5) is mixed, it heats at 70 degrees C, (8) is added and distributed, and oily gel is obtained. On the other hand, (6), (7), and (9) are mixed, and it heats at 70 degrees C, and it cools, after adding gradually to said oily gel and making this into homogeneity by the homomixer.

[0022]

[Example 9] Oil (1) olive oil for makeup 29.3 (% of the weight)

(2) Castor oil 30.0 (3) squalane 10.0 (4) malate diisostearyl 10.0(5) diglyceryl iso palmitic-acid ester 10.0 Adipic-acid condensate (6) diglyceryl isostearic acid ester 10.0 Adipic-acid condensate (7) tocopherol acetate 0.5 (8) perfume 0.2 process: (1) Sequential mixing of each component of - (8) is carried out, and it considers as homogeneity.

[0023] About the example of above-mentioned this invention, pharmaceutical preparation stability, water retention, and obstructive evaluation were performed first. In addition, what substituted the glyceryl ester of an iso palmitic acid or isostearic acid for the dicarboxylic acid condensate of diglyceryl iso palmitic-acid ester or isostearic acid ester in each example, respectively was made into the example 1 of a comparison - the example 9 of a comparison.

[0024] Pharmaceutical-preparation stability observed the condition of the skin external preparations after saving for one month at low temperature (-5 degrees C) and an elevated temperature (50 degrees C) under viewing and an optical microscope, and evaluated it as "with no O; change", "separation of the coalescence, condensation, or a combination component of \*\*; emulsion particle being accepted a little", and "separation of the coalescence, condensation, or a combination component of x; emulsion particle being accepted notably."

[0025] After water retention put each sample for ten days into 25 degrees C and the desiccator of 80% of humidity, and it made it absorb moisture enough and it subsequently put it for ten days in 25 degrees C and the desiccator of 20% of humidity, it measured the moisture content, and it evaluated it as water capacity in quest of the augend of the moisture content of a sample.

[0026] obstructive -- a \*\* form petri dish with a diameter of 35mm -- 10g of water -- putting in -- a pig skin (the meta-skin by Mitsui drug industry

incorporated company -- a lid -- carrying out -- this pig skin top -- 0.2g of each sample -- homogeneity -- applying -- the inside of a 35-degree C desiccator -- putting -- survival 15 hours after -- amount of water (g) was measured and the rate of lock out was computed by the degree type (1). The above result was collectively shown in Table 1.

[Equation 1]

$$\text{閉塞率 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{試料塗布時の減水量}}{\text{試料未塗布時の減水量}} \right) \times 100 \quad \dots (1)$$

[Table 1]

試 料		製 剤 安 定 性		保 水 量 (%)	閉 塞 率 (%)
		- 5 ℃	5 0 ℃		
実	1	○	○	0.0214	7
	2	○	○	0.0630	6.2
	3	○	○	0.0655	6.5
	4	○	○	0.1224	7.8
施	5	○	○	0.1033	8.3
	6	○	○	0.1235	8.5
	7	○	○	0.1439	8.9
例	8	○	○	0.1957	8.8
	9	○	○	0.2112	8.6
比  較  例	1	△	×	0.0043	5
	2	○	×	0.0131	6.0
	3	△	×	0.0133	6.1
	4	△	×	0.0244	7.2
	5	○	×	0.0216	8.2
	6	○	×	0.0248	8.1
	7	○	×	0.0288	8.1
	8	△	×	0.0271	8.3
	9	×	○	0.0402	8.2

[0027] In Table 1, the example of this invention shows good stability also in low temperature and hot any altogether, and coalescence of an emulsion particle, separation of condensation and a combination component, etc. were not seen at all. On the other hand, in the example 9 of a comparison which high temperature oxidation stability is bad and is oily pharmaceutical preparation in the example 1 of a comparison, the example 2 of a comparison of an emulsification system - the example 8 of a comparison containing a micro emulsion, freeze thaw stability was bad.

[0028] About water retention, the high value was accepted in the example 4 with many loadings of the dicarboxylic acid condensate of diglyceryl iso palmitic-acid ester, or the dicarboxylic acid condensate of diglyceryl isostearic acid ester - the example 9. Although there were few loadings of said oils in an example 1 - an example 3, compared with the example of a comparison, high water retention was still shown.

[0029] Moreover, also about obstructive, the value comparable as the example of a comparison or high a little was accepted except for the example 1 with few loadings of a diglyceryl branched chain fatty-acid-ester dicarboxylic acid condensate. Obstructive [ sufficient ] was shown in the example 4 which takes the pharmaceutical form of ointment, a cream, or oily pharmaceutical preparation especially - the example 9.

[0030] Next, the use trial was made to perform about the example and the example of a comparison of this invention. The use trial made one group 20 man-and-woman panelists who have desiccation and the surface deterioration symptom of the skin, made each sample use it for each group for one week with a blind, and was performed by carrying out organic-functions evaluation about admiration and an emollient effect gently, observing by viewing and evaluating about the use backward improvement effect which are desiccation and a surface deterioration symptom further. About admiration and an emollient effect, gently evaluation "Existing;5 point", ";4 point which exists a little", ";3 point which can be called neither", ";2 point which is not a little", ";1 point which is not", About the improvement effect of desiccation and a surface deterioration symptom, it mark-izes as ";5 point which accepts an improvement clearly", ";4 point which accepts an improvement a little", ";3 point which does not accept change", ";2 point which accepts aggravation a little", and ";1 point which accepts aggravation clearly." The average about 20 panelists showed to Table 2.

[Table 2]

試料	しっとり感	エモリエント効果	乾燥、肌荒れ改善効果
実施例	1 4.8	4.1	4.1
	2 4.8	4.5	4.4
	3 4.6	4.7	4.4
	4 4.7	4.6	4.9
	5 4.7	4.8	4.9
	6 4.9	4.7	4.6
	7 4.8	4.8	4.7
	8 4.6	4.8	4.5
	9 4.8	4.7	4.3
比較例	1 4.2	2.6	3.2
	2 4.3	2.9	3.3
	3 3.8	3.5	3.3
	4 3.4	3.6	4.4
	5 3.9	3.6	4.5
	6 4.3	3.5	3.5
	7 3.8	3.7	4.2
	8 3.3	3.9	3.4
	9 1.8	3.7	2.8

[0031] By the example use group of this invention, high evaluation had been gently obtained in the both sides of admiration and an emollient effect so that more clearly than Table 2. Also in the example 9 use group which is oily pharmaceutical preparation, evaluation of 4.3 points was gently obtained about admiration. Moreover, also in the example 1 use group with few loadings of an emollient component, evaluation of 4.1 points had been obtained about the emollient effect. On the other hand, by the example of comparison 9 use group which the evaluation about admiration and an emollient effect is low, and is especially oily pharmaceutical preparation gently on the whole by the example use group of a comparison, the evaluation about admiration was as bad as 1.3 points gently, and the evaluation about an emollient effect was low with 2.6 points and 2.9 points, respectively by the example 1 of a comparison of a lotion type, and O / W type milky lotion type, and the example of comparison 2 use group. Moreover, about the improvement effect of desiccation and a surface deterioration symptom, the improvement inclination was altogether accepted by the example use group of this invention. The nearly perfect improvement was accepted by the example 4 and example 5 use group which blended especially the anti-inflammatory agent. On the other hand, in the example use group of a comparison, to the example use group, a low inclination has evaluation and the panelist who showed aggravation of a symptom also existed by the example of comparison 9 use group.

[0032] In addition, in the example use group of this invention, there was not a panelist who accepted stimulative [ of the skin ] and sensitization nature throughout [ above-mentioned use trial term ].

[0033]

[Effect of the Invention] As explained in full detail above, the skin external preparations which have the outstanding water retention and the outstanding emollient effect, are further excellent in stability and safety, and are excellent also in desiccation of the skin or the improvement effect of a surface deterioration symptom with this invention were able to be offered.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100225

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48			A 6 1 K 7/48	
7/00			7/00	C
				W

審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-279777

(22) 出願日 平成7年(1995)10月2日

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 塩貝 芳樹

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(74) 代理人 竹井 増美

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 保水性及びエモリエント効果が高く、肌荒れ改善効果に優れ、且つ安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物である油剤を配合する。前記油剤は保水性とエモリエント性を併せ持ち、さらに乳化、分散助剤的な作用をも示す。配合量は化粧料全量に対し0.5重量%～50.0重量%程度が適当である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物である油剤を配合することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項2】 分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸が、イソパルミチン酸又はイソステアリン酸であることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物である油剤の配合量が、0.5重量%～50.0重量%であることを特徴とする、請求項1又は請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 皮膚外用剤が皮膚用化粧料であることを特徴とする、請求項1～請求項3に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、保水性及びエモリエント効果が高く、肌荒れ改善効果に優れ、且つ安定性及び皮膚安全性の高い皮膚外用剤に関する。さらに詳しくは、ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物である油剤を配合して成る皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚角質層の水分含量が10%以下となると、皮膚はいわゆるドライスキンといわれる状態となり、皮溝、皮丘が不明確となってさらには消失し、角質の剥離が認められる等、肌荒れ症状を呈する。従って、皮膚の乾燥を防ぐため、種々の保湿剤やエモリエント剤が用いられてきた。

【0003】保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール類や、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸等のムコ多糖類など、吸湿性の水溶性物質がよく用いられ、エモリエント剤としては、ミツロウ、セレシン、鯨ロウ、ワセリン、流動パラフィン、ラノリン等の油脂、ロウ類、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等の脂肪酸エステル類が使用されている。しかしながら、吸湿性の水溶性物質は環境条件の影響を受けやすく、特に低湿度下では逆に皮膚の水分を吸い上げてしまい、かえって皮膚の状態を悪化させてしまうことがあった。一方、エモリエント剤は皮膚に塗布した際にべたついたり、さらに皮膚閉塞性が強すぎて不全角化を引き起こしたりすることがあった。

【0004】そこで、皮膚に対し安全で親和性の高い油剤として、多価アルコール、ポリカルボン酸及びモノカルボン酸の重縮合物を用いることが提案され（特開昭52-66637）、さらに安定で相溶性の良い油性基剤

として、グリセリン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、グリセリン縮合物、ソルビトール、トリメチロールエタンの1種又は2種以上と、炭素数8～22の脂肪酸及び前記多価アルコールの1/2～4/5倍モルの炭素数12～22の二塩基酸とのエステル化生成物や、ジグリセリンと炭素数8～22の脂肪酸及び炭素数12～20の長鎖二塩基酸とのエステル化生成物を配合した化粧料が開示されている（特公昭61-7403、同61-7168）。しかし、これらの油剤は長鎖の二塩基酸とのエステル化生成物であるため、粘度の低い液状油の形態として得ることは困難であり、化粧料の剤型によっては、所望の性状を与えることが困難であった。

【0005】また、適度な角質水和作用を有するエモリエント剤の開発も検討され、ヒマシ油系誘導体、有機酸系エステル、コレステロールエステルなど抱水性を有するエステルが開発され、さらにグリセリンの脂肪酸エステルアジピン酸縮合物が開示されている（フレグランス・ジャーナル（1）90-98（1995））。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】以上のような状況下、本発明者は保水性及びエモリエント効果を併せ持ち、肌荒れの改善に有効で、さらに安定性及び安全性の高い皮膚外用剤を得ることを目的とした。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、保水性及びエモリエント効果の高い外用剤基剤の検討を行った。その結果、ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物が、油剤として優れた保水性及びエモリエント性を併せ持ち、皮膚に対して安全で、さらに乳化、分散助剤としても機能して、製剤安定性に寄与するところが大いに見出し、これを基剤に含有させることにより良好な結果を得ることができ、本発明を解決するに至った。なお、ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物である油剤については、これの有する保水性と口唇保護効果に着目し、これを配合した口唇用化粧料についてすでに開示している（特開平7-223925）。

【0008】本発明で基剤として使用するジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物は、ジグリセリンの水酸基と、分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸及び炭素数6～10のジカルボン酸に存在するカルボキシル基との間でエステル化反応を行わせることにより得る。

【0009】ここで用いるジグリセリンは、グリセリンを脱水縮合したものであり、市販の各種ジグリセリンを



用いることができる。分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸としては、14-メチルペンタデカン酸（イソパルミチン酸）又は16-メチルヘプタデカン酸（イソステアリン酸）が好適である。炭素数6～10のジカルボン酸とは、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸及びセバシン酸をいう。ジカルボン酸として炭素数5以下のものを用いると、加水分解されやすく、低分子量化されて皮膚刺激性が高くなる。また炭素数11以上のものを用いると、最終的な縮合生成物の粘稠性が高まり、油性基剤として用いた時、外用剤の性状や使用感に悪影響を与える。

【0010】ジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物は、-5℃においても液状で、油剤として種々の形態の外用剤基剤に配合することができ、抱水性を有するため、優れたエモリエント性の他に良好な保水性を示す。また、乳化、分散助剤としても機能し、他の基剤成分、固形成分等の分散安定化作用や、乳化基剤においては乳化安定化作用を示す。外\*

【実施例1】 エモリエントローション（半透明マイクロエマルション）

(1) 1,3-ブチレングリコール	4.0 (重量%)
(2) グリセリン	4.0
(3) ジグリセリルイソパルミチン酸エステル セバシン酸縮合物	0.5
(4) ポリオキシエチレン(20E.0.)ソルビタン モノステアリン酸エステル	1.6
(5) エタノール	10.0
(6) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(7) 香料	0.2
(8) 精製水	79.6

製法：(1), (2), (8)を混合し、均一に溶解させる。一方、(3)～(7)を混合し、均一に溶解させ、これを前記水※に相に添加してマイクロエマルションとする。

【0015】

【実施例2】 エモリエント乳液（O/W型）

(1) セタノール	1.0 (重量%)
(2) ミツロウ	0.5
(3) スクワラン	6.0
(4) ミリスチン酸イソプロピル	2.0
(5) ジグリセリルイソステアリン酸エステル セバシン酸縮合物	2.0
(6) エタノール	5.0
(7) グリセリン	3.0
(8) 1,3-ブチレングリコール	3.0
(9) ポリオキシエチレン(20E.0.)ソルビタン モノオレイン酸エステル	1.0
(10) グリセリルモノステアリン酸エステル	1.0
(11) カルボキシビニルポリマー（1重量%水溶液）	20.0
(12) 水酸化カリウム	0.1
(13) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(14) 香料	0.2
(15) 精製水	55.1

\* 用剤基剤中には前記油剤より1種又は2種以上を選択して配合し、配合量は0.5重量%～50.0重量%程度とするのが適当である。

【0011】

【作用】本発明に係る皮膚外用剤は、油剤として配合したジグリセリンと分岐鎖を有する炭素数16～18のモノカルボン酸とのエステルと、炭素数6～10のジカルボン酸との縮合生成物の有する上記の特性により、優れた保水性とエモリエント性を併せ持ち、さらに安定性及び安全性の高いものである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明は、油剤、乳剤、クリーム、軟膏等の形態で提供することができる。また、エモリエントオイル、ローション、乳液等の化粧料としても提供することのできるものである。

【0013】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。実施例の処方方を以下に示す。

【0014】

製法：(7)，(8)を(15)に加えて70℃に加熱する。(1) \* 加えて攪拌後、(12)を加えて増粘させ、冷却後50℃に  
 ～(5)，(9)，(10)及び(13)を混合し加熱して70℃に調 て(14)を溶解させた(6)を添加し、均一に混合する。  
 整し、前記水相に加えて予備乳化を行う。ついで(11)を\* 【0016】

〔実施例3〕 エモリエント乳液 (W/O型)

(1)マイクロクリスタリンワックス	1.0 (重量%)
(2)ミツロウ	2.0
(3)ジグリセリルイソパルミチン酸エステル アゼライン酸縮合物	2.0
(4)流動パラフィン	10.0
(5)パルミチン酸イソプロピル	10.0
(6)スクワラン	10.0
(7)プロピレングリコール	5.0
(8)ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
(9)ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノオレイン酸エステル	1.0
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(11)香料	0.2
(12)精製水	54.7

製法：(12)に(7)を加え、70℃に加熱する。(1)～ \* 予備乳化を行い、ホモミキサーを用いて均一とした後冷  
 (6)，(8)～(10)を混合、溶解し、70℃に加熱する。こ 20 却し、40℃にて(11)を添加する。  
 の油相を攪拌しながら先に調製した水相を徐々に加えて※ 【0017】

〔実施例4〕 乳剤型軟膏

(1)白色ワセリン	28.0 (重量%)
(2)ステアリルアルコール	15.0
(3)ジグリセリルイソステアリン酸エステル アゼライン酸縮合物	10.0
(4)ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
(5)インドメタシン	1.0
(6)精製水	44.5

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃に加 30★る。  
 熱し、75℃に加熱した(6)に加えて乳化し、冷却す ★ 【0018】

〔実施例5〕 皮膚用クリーム

(1)ステアリン酸	1.00 (重量%)
(2)ステアリルアルコール	4.00
(3)硬化ヒマシ油	7.00
(4)流動パラフィン	10.00
(5)ジグリセリルイソパルミチン酸エステル スベリン酸縮合物	6.00
(6)グリセリルモノステアリン酸エステル	3.00
(7)セスキオレイン酸ソルビタン	1.00
(8)ブフェキサマク	5.00
(9)水酸化ナトリウム	0.05
(10)カルボキシビニルポリマー (1重量%水溶液)	10.00
(11)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(12)精製水	52.85

製法：(1)～(8)の油相成分を混合、溶解して75℃に加 ☆て乳化し、冷却する。  
 熱する。一方、(9)～(12)の水相成分を混合、溶解して 【0019】  
 75℃に加熱する。これに前記油相成分を徐々に添加し☆

〔実施例6〕 保湿クリーム

(1)ステアリン酸	3.00 (重量%)
-----------	------------

(5)

特開平9-100225

7

8

(2)グリセリルモノステアリン酸エステル	3.00
(3)セタノール	2.00
(4)ジグリセリルイソステアリン酸エステル	10.00
スベリン酸縮合物	
(5)流動パラフィン	2.00
(6)ワセリン	2.00
(7)グリセリン	15.00
(8)1,3-ブチレングリコール	3.00
(9)水酸化カリウム	0.25
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(11)香料	0.20
(12)精製水	59.45

製法：(1)～(6)の油相成分を混合し、75℃に加熱、溶解する。一方、(7)～(10)及び(12)の水相成分を混合し、75℃に加熱、溶解し、これに前記油相成分を徐々\*

＊に添加して乳化した後冷却し、40℃にて(11)を加える。

【0020】

## 【実施例7】 ハンドクリーム

(1)セタノール	4.0 (重量%)
(2)ワセリン	2.0
(3)流動パラフィン	5.0
(4)ジグリセリルイソパルミチン酸エステル	15.0
ピメリン酸縮合物	
(5)酢酸トコフェロール	0.2
(6)ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン	2.5
モノステアリン酸エステル	
(7)グリセリルモノステアリン酸エステル	1.5
(8)グリセリン	10.0
(9)グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
(10)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(11)香料	0.1
(12)精製水	59.4

製法：(1)～(7)の油相成分を混合し、75℃に加熱、溶解する。一方、(8)～(10)及び(12)の水相成分を混合し、75℃に加熱、溶解し、これに前記油相成分を徐々※

※に添加して乳化した後冷却し、40℃にて(11)を加える。

【0021】

## 【実施例8】 エモリエントクリーム (W/O型)

(1)スクワラン	10.0 (重量%)
(2)セチルイソオクタン酸エステル	8.5
(3)マイクロクリスタリンワックス	1.0
(4)ジグリセリルイソステアリン酸エステル	10.2
ピメリン酸縮合物	
(5)有機変性ベントナイト	1.3
(6)グリセリン	6.0
(7)パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8)香料	0.2
(9)精製水	62.7

製法：(1)～(5)を混合し、70℃に加熱し、(8)を添加、分散させて油性ゲルを得る。一方、(6)、(7)及び(9)を混合し、70℃に加熱し、これを前記油性ゲルに★

★徐々に添加してホモキサーで均一とした後、冷却する。

【0022】

## 【実施例9】 化粧用油

(1)オリーブ油	29.3 (重量%)
(2)ヒマシ油	30.0

(3)スクワラン	10.0
(4)リンゴ酸ジイソステアリル	10.0
(5)ジグリセリルイソパルミチン酸エステル アジピン酸縮合物	10.0
(6)ジグリセリルイソステアリン酸エステル アジピン酸縮合物	10.0
(7)酢酸トコフェロール	0.5
(8)香料	0.2

製法：(1)～(8)の各成分を順次混合して均一とする。

【0023】上記の本発明の実施例について、まず製剤安定性、保水性及び閉塞性の評価を行った。なお、各実施例においてジグリセリルイソパルミチン酸エステル又はイソステアリン酸エステルのジカルボン酸縮合物を、それぞれイソパルミチン酸又はイソステアリン酸のグリセリルエステルに代替したものを比較例1～比較例9とした。

【0024】製剤安定性は、低温（-5℃）及び高温（50℃）で1カ月間保存した後の皮膚外用剤の状態を目視及び光学顕微鏡下にて観察し、「○；変化なし」、「△；エマルション粒子の合一又は凝集、或いは配合成分の分離が若干認められる」、「×；エマルション粒子の合一又は凝集、或いは配合成分の分離が顕著に認めら\*

＊れる」として評価した。

10 【0025】保水性は、各試料を25℃、湿度80%のデシケーター中に10日間静置して十分吸湿させ、ついで25℃、湿度20%のデシケーター中で10日間静置した後水分含量を測定し、試料の水分含量の増加量を求め保水量として評価した。

【0026】閉塞性は、直径3.5mmの深形シャーレに水10gを入れて豚皮（三井製薬工業株式会社製メタスキで蓋をし、この豚皮上に各試料0.2gを均一に塗布して35℃のデシケーター中に静置し、15時間後の残存水量（g）を測定し、次式（1）により閉塞率を算出した。以上の結果は、表1にまとめて示した。

【数1】

$$\text{閉塞率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{試料塗布時の減水量}}{\text{試料未塗布時の減水量}}\right) \times 100 \quad \cdots (1)$$

【表1】

試料		製剤安定性		保水量 (%)	閉塞率 (%)
		-5℃	50℃		
実施例	1	○	○	0.0214	7
	2	○	○	0.0630	6.2
	3	○	○	0.0655	6.5
	4	○	○	0.1224	7.8
	5	○	○	0.1033	8.3
	6	○	○	0.1235	8.5
	7	○	○	0.1439	8.9
	8	○	○	0.1357	8.8
	9	○	○	0.2112	8.6
比較例	1	△	×	0.0043	5
	2	○	×	0.0131	6.0
	3	△	×	0.0133	6.1
	4	△	×	0.0244	7.2
	5	○	×	0.0216	8.2
	6	○	×	0.0248	8.1
	7	○	×	0.0288	8.1
	8	△	×	0.0271	8.3
	9	×	○	0.0402	8.2

【0027】表1において、本発明の実施例はすべて低温及び高温のいずれにおいても良好な安定性を示しており、エマルション粒子の合一や凝集、配合成分の分離等は全く見られなかった。これに対し、マイクロエマルションを含有する比較例1、乳化系の比較例2～比較例8では高温安定性が悪く、油性製剤である比較例9では低

温安定性が悪かった。

【0028】保水性については、ジグリセリルイソパルミチン酸エステルのジカルボン酸縮合物又はジグリセリルイソステアリン酸エステルのジカルボン酸縮合物の配合量の多い実施例4～実施例9において高い値が認められた。実施例1～実施例3においては前記油剤の配合量は少ないが、それでも比較例に比べ高い保水性を示していた。

【0029】また閉塞性についても、ジグリセリル分岐鎖脂肪酸エステルジカルボン酸縮合物の配合量が少ない実施例1を除き、比較例と同程度或いは若干高い値が認められていた。特に、軟膏、クリーム或いは油性製剤の剤型をとる実施例4～実施例9においては、十分な閉塞性を示していた。

40 【0030】次に、本発明の実施例及び比較例について使用試験を行わせた。使用試験は皮膚の乾燥及び肌荒れ症状を有する男女パネラー20名を1群とし、各群にブラインドにて各試料を1週間使用させ、使用後のしっとり感とエモリエント効果について官能評価させ、さらに乾燥及び肌荒れ症状の改善効果について目視により観察して評価して行った。評価は、しっとり感及びエモリエント効果については「ある；5点」、「ややある；4点」、「どちらともいえない；3点」、「ややない；2点」、「ない；1点」、乾燥及び肌荒れ症状の改善効果については「明確に改善を認める；5点」、「やや改善を認める；4点」、「変化を認めない；3点」、「やや

悪化を認める；2点」，「明確に悪化を認める；1点」  
として点数化し、パネラー20名についての平均値にて  
表2に示した。

【表2】

試料	しっとり感	エモリエント効果	乾燥、肌荒れ改善効果
実施例	1	4.8	4.1
	2	4.8	4.5
	3	4.6	4.7
	4	4.7	4.6
	5	4.7	4.8
	6	4.9	4.7
	7	4.8	4.8
	8	4.6	4.8
	9	4.3	4.7
比較例	1	4.2	2.6
	2	4.3	2.9
	3	3.8	3.5
	4	3.4	3.6
	5	3.9	3.6
	6	4.3	3.5
	7	3.8	3.7
	8	3.3	3.9
	9	1.8	3.7

【0031】表2より明らかなように、本発明の実施例  
使用群ではしっとり感及びエモリエント効果の双方にお  
いて高い評価を得ていた。油性製剤である実施例9使用

群においても、しっとり感について4.3点の評価が得られていた。また、エモリエント成分の配合量の少ない実施例1使用群においても、エモリエント効果について4.1点という評価を得ていた。これに対して、比較例使用群では全体的にしっとり感及びエモリエント効果についての評価が低く、特に油性製剤である比較例9使用群ではしっとり感についての評価が1.3点と悪く、ローションタイプ及びO/W形乳液タイプの比較例1及び比較例2使用群では、エモリエント効果についての評価がそれぞれ2.6点及び2.9点と低くなっていた。また、乾燥、肌荒れ症状の改善効果については、本発明の実施例使用群ではすべて改善傾向が認められた。特に抗炎症剤を配合した実施例4及び実施例5使用群では、ほぼ完全な改善が認められた。これに対し、比較例使用群では実施例使用群に対して評価は低い傾向にあり、比較例9使用群では、症状の悪化を示したパネラーも存在していた。

【0032】なお、上記使用試験期間中、本発明の実施例使用群においては、皮膚の刺激性や感作性を認めたパネラーはいなかった。

【0033】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、優れた保水性とエモリエント効果を兼ね備え、さらに安定性、安全性に優れ、皮膚の乾燥や肌荒れ症状の改善効果にも優れる皮膚外用剤を提供することができた。